FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
ANNÉE 1961 - N° 157

CONTRIBUTION à l'ÉTUDE des MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES de la MALADIE de WALDENSTROM

A propos d'une observation à forme de méningo-encéphalite primitive avec isolement de la macroglobuline dans le liquide céphalo-rachidien

---

THÈSE

présentée à la
FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
et soutenue publiquement le 29 Juin 1961
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
par

RANDRIANARIVO Pierre Joseph
né le 13 Mars 1927 à Ambovombe (Ambositra) - Madagascar

●

FACULTE MIXTE DE MEDECINE & DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1961 N° 157

TITRE DE LA THESE

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES DE LA MALADIE DE WALDENSTROM .

A propos d'une observation à forme de méningo-encéphalite primitive avec isolement de la macroglobuline dans le liquide céphalo-rachidien .

T H E S E
présentée
à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de LYON
et soutenue publiquement le 29 JUIN 1961
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
par

NOM - Prénoms : RANDRIANARIVO Pierre Joseph
né le 13 Mars 1927
à Ambovombe (Ambositra) - MADAGASCAR -

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

F A C U L T E M I X T E D E M E D E C I N E
& D E P H A R M A C I E D E L Y O N

PERSONNEL de la FACULTE

M.J. LEPINE : Doyen Honoraire

M.H. HERMANN : Doyen
Correspondant de l'Institut.

M. LEVRAT : Assesseur

Professeurs Honoraires

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY.

P R O F E S S E U R S

MM.	HERMANN	Physiologie
	CIBERT	Clinique Urologique
	PONTHUS (détaché à Beyrouth)	- Physique Biologique
	DECHAUME	Clinique Neuro-Psychiatrique et Hygiène mentale
	ROCHET	Thérapeutique Chirurgicale et Chirurgie opératoire
	CHARBON	Chimie organique et Toxicologie
	WERTHEIMER	Clinique Chirurgicale B
	PAUPERT-RAVAULT	Clinique Médicale B
	FROMENT	Clinique et Prophylaxie cardio-vasculaire
	CROIZAT	Clinique Médicale C
	ENSELME	Chimie biologique et médicale
	MALLET-GUY	Clinique Chirurgicale A
	GUILLEMINET	Clinique de Chirurgie orthopédique et de Chirurgie infantile

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550007_0036

REVOL	Pharmacie Galénique et Matière Médicale
POLLOSSON	Clinique Gynécologique
PIGEAUD	Clinique Obstétricale
BOURRET	Médecine du travail
LEVRAT	Clinique Médicale A
SOHIER	Hygiène et Action sanitaire et sociale
DUCLOS	Clinique Stomatologique
BERNHEIM	Clinique Médicale Infantile et Hygiène du premier âge
JOURDAN	Biologie Médicale et Pharmacodynamie
NETIEN	Botanique et Cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C
BADINAND	Chimie Analytique Pharmaceutique
DREVON	Pharmacie chimique et Pharmacologie
ROCHE	Médecine Légale et Déontologie
COUDERT	Parasitologie et Pathologie Exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie et d'Audio-Phonologie
PAUFIQUE	Clinique Ophtalmologique
THIERS	Clinique de Dermatologie, Syphiligraphie et Allergologie
BRUN	Clinique de Pneumo-Phtisiologie
CREYSSEL Jean	Clinique Traumatologique des membres
DARGENT	Cancérologie
GUICHARD	Anatomie Pathologique
GIRARD Paul	Pathologie Générale et Expérimentale
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie Chirurgicale
GIRARD Marcel	Thérapeutique
VACHON	Pathologie Médicale
GALY	Physio-Pathologie des voies respiratoires
KEHL	Histologie
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique des Maladies Infectieuses

GONIN	Hydrologie thérapeutique, Climatologie et Ecologie sociale
MONNET	Bactériologie

Professeurs à titre personnel

MM. BERGER	Physique nucléaire appliquée à la Médecine
DORCHE	Technologie Pharmaceutique

Professeurs sans chaire

MM. BANSSILLON	Obstétrique
ROMAN	Parasitologie
BERTOYE	Bactériologie
CIER Jean François	Physiologie
CHATONNET	Physiologie

Maîtres de Conférences - Agrégés

MM. CIER André	Pharmacie et Pharmacologie
PERROT Louis	Chimie organique et Toxicologie
FEROLDI Jacques	Anatomie Pathologique
CREYSSEL ROGER	Chimie biologique et médicale
DUROUX Emile	Anatomie
BRETTE René	Thérapeutique
DUMONT Louis	Histologie
THIVOLET Jean	Hygiène
GARIN Jean Paul	Parasitologie
MORET Robert	Physique
ODDOUX Lucien	Botanique et Cryptogamie

Agrégés en exercice

MM. LECUIRE Jean	Chargé d'enseignement	Neuro-chirurgie
MATHIEU Jacques		Obstétrique
MARION Joseph		Orthopédie

PONT Maurice	Chargé d'enseignement	Propédeutique Médicale
VIGNON Georges	d°	Pathologie Médicale
REVOL Louis	d°	Pathologie Médicale
JAUBERT de BAUJEU	d°	Pathologie Chirurgicale
GUILLEMIN Georges	d°	Propédeutique Chirurgicale
BURTHIAULT René	d°	Obstétrique
FRANCOIS René	d°	Pédiatrie, Puériculture
GUINET Paul		Médecine Générale
SAUTOT Jean		Pathologie Chirurgicale
MARION Pierre		Chirurgie Générale
MICHAUD Pierre		Chirurgie Générale
GIGNOUX Marcel		Oto-Rhino-Laryngologi
FREIDEL Charles		Stomatologie
PLAUCHU Marcel		Médecine Générale
TRAEGER Jules		Médecine Générale
DEVIC Michel	Chargé d'enseignement	Pathologie Médicale
COLIN Marcel	d°	Médecine Légale
GUYOTAT Jean	d°	Neurologie
DUMONT Martial	d°	Obstétrique
DURAND Louis	d°	Urologie
DE MORGUES Georges	d°	Chirurgie Générale
DESPIERRES Charles	d°	Médecine Générale
FRANCILLON Jacques		Chirurgie Générale
TOLOT François		Médecine du Travail
SAUBIER Eugène		Chirurgie Générale
COLOMB Daniel		Dermatologie
SCHOTT Bernard		Neurologie,Psychiatri
BONAMOUR Georges		Ophtalmologie

EXAMINATEURS DE LA THESE

A Monsieur le Professeur DECHAUME

Président du Jury

Nous le remercions vivement de vouloir bien nous juger et nous lui adressons notre profonde gratitude.

A Messieurs les Professeurs SCHOTT

Agrégés : GUYOTAT

Membres du Jury

Ils ont accepté de bon coeur, de nous juger et nous lui adressons nos sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Agrégé CREYSSEL

Nous sommes très touché de son accueil sympathique et nous le remercions vivement de l'aide précieuse qu'il nous a apportée pour l'accomplissement de ce travail.

A Tous mes Maîtres et Professeurs à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon.

A Messieurs les Docteurs GALLOIS et DHERS

Nous leur serons toujours reconnaissant pour tout ce qu'ils ont fait pour nous et nous les remercions de l'aide qu'ils nous ont apportée pour l'étude que nous avons faite.

A Tous mes Maîtres d'Internat à Mâcon

Messieurs les Docteurs DANJOU
DENIS
DEVILLARD
HUTINEL
MULSANT
PICARD
RABASTE

A Monsieur le Docteur Jean FUS

Professeur à l'Ecole de Médecine de Tananarive,

Nous lui adressons nos meilleurs sentiments.

Il nous a toujours enseigné:la méthode et la précision.

A Monsieur le Professeur Agrégé PAYET Maurice,

Il a guidé nos premiers pas et nous le remercions de l'enseignement qu'il nous a donné.

A Monsieur le Docteur PIGANIOL

Nous le remercions de la contribution qu'il a apportée à notre formation.

Aux Médecins et Pharmaciens Militaires,

Professeurs et Amis,

BEYRAND

BRUZAT Pierre

BRYGOO

DODIN André

FAUCON

GACOUGNOLLE MARCEL

GINDREY

JOURNE Henri

LIAUME Paul

MERLAND

NAVARANNE

RABOISSON Pierre

SABORET

SCHIER

THEVENIN

TOUZIN

VEYRE Paul

A Tous les Médecins de l'Hôpital de Befelatanana - Tananarive

A MON PERE

A MA MERE

A MES FRERES ET MES SOEURS

A MA FEMME

A MON FILS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES DE LA MALADIE DE WALDENSTROM.

A propos d'une observation à forme de méningo-encéphalite primitive avec isolement de la macroglobuline dans le liquide céphalo-rachidien.

---XXXX---

I. INTRODUCTION.

Définition et rappel historique :

La macroglobulinémie essentielle ou maladie de Waldenström est une affection rangée dans la catégorie des hémopathies malignes, caractérisée biologiquement par une dysglobulinémie avec présence d'une protéine anormale dans le sérum, la macroglobuline, de poids moléculaire très élevé (de l'ordre de 1 million), cliniquement par des manifestations très polymorphes et très disparates, anatomo-pathologiquement par une infiltration lymphoréticulaire ou lymphoplasmocytaire de la moelle et des tissus.

La première description fut faite par Waldenström en 1944; il identifia la macroglobuline et isola un nouveau syndrome qu'il interpréta comme un prémyélome. Dans sa publication : " Incipient myélomatosis of essential hyperglobulinemia with fibrinogenopenia, a new syndrom " , il a rapporté trois cas de macroglobulinémie avec anémie, hémorragie, fibrinogenopénie et au myélogramme un nombre anormal de cellules " lymphocytoïdes " avec cytoplasme vacuolaire et basophile.

Avant lui, en 1936 et 1937, Bing-Neel et Fog ont décrit deux cas d'atteinte du système nerveux périphérique, avec perturbations de globulines et des lésions infiltratives. Plus tard, Rhor en 1938, Marsovzky en 1940, Malmros en 1940, Gormsen en 1942, publièrent des observations identiques, mais qu'on ne pouvait pas retenir comme des cas de macroglobulinémie, faute d'ultracentrifugation qui permettait d'isoler la macroglobuline. En 1948, Waldenström isola six nouveaux cas. Il décrivit deux nouveaux syndromes : le purpura hyperglobulinémique caractérisé par une hyper-gamma-globulinémie, et , la macroglobulinémie essentielle.

L'attention des chercheurs a été attirée par cette forme de dysprotéinémie et depuis 1948, de nombreux cas ont été rapportés par Bianchi - Dalguard - Bichel - Heilmayer et Bergmann en 1950, par Tischendorff, Hartmann en 1950-1951 Wuhrmann et Wunderly en 1952, Jahnke et Scholtan en 1953, Esser et Schenengler en 1953. En 1954, Kanzow fit une revue générale de la question sur les macroglobulinémies, introduisit la notion de macroglobulinémies secondaires ou symptomatiques d'autres affections, hépatiques ou spléniques, pulmonaires, rhumatismales, néoplasiques, neurologiques, qu'on peut rencontrer également dans les collagénoses ou dans les affections parasitaires : Kalaazar, Trypanosomiase, Toxoplasmose.

En 1957, au Congrès Européen d'Hématologie à Copenhague, Waldenström lui-même a mis au point sa conception sur la maladie. Plus récemment, de nombreux auteurs italiens (Di Guglielmo - Antonini), hollandais (Mandema), français avec Jean Bernard, Croizat, Revol, Creyssel, Bousser et Boivin, Olmer et Mongin, Mallarmé et Hartmann, Doumer et Bizerte, Sandor et Vargue, rapportèrent de nouvelles observations sur la macroglobulinémie de Waldenström. De 1955 à 1957, les publications de l'Ecole Lyonnaise avec Croizat, Creyssel et Morel sont réunies dans la thèse de Fière en 1957. En 1958, Garcin et Mallarmé publièrent un cas de macroglobulinémie avec manifestations neurologiques, connues à l'étranger sous le nom de Bing-Neel et Harboe.

Les derniers travaux faits en Suisse par Kappeler, Kroebs et Riva en France par Michon et Stroiff, Larcan et Racadot (1957 - 1958 - 1959), enfin la

thèse de Bothier, en Février 1961, inspirée par Croizat - Revol et Creyssel, permettent d'avoir une vue d'ensemble sur toutes les données concernant la macroglobulinémie essentielle.

Fréquence de la maladie.

En 1959, Michon et Streiff ont rapporté 174 cas mondiaux de Maladie de Waldenström. La fréquence réelle de la maladie peut être plus grande. En effet, en février 1961, Bothier dans sa thèse, a rapporté tous les cas dépistés par l'Ecole Lyonnaise (21 observations) et, à l'Hôpital de Mâcon, deux cas ont été observés :
- une forme classique, anémique et hémorragique.
- une forme neurologique pure à propos de laquelle nous avons fait cette étude. Cette observation présente donc un double intérêt :

a) clinique : le malade se présentait comme une méningo-encéphalite primitive, et le diagnostic est resté longtemps incertain jusqu'à la découverte de la macroglobulinémie.

b) biochimique : la macroglobulinémie a été découverte, non seulement dans le sang, mais aussi dans le liquide céphalo-rachidien.

Nous envisageons donc deux points :
1°) La place des manifestations méningo-encéphalitiques dans le cadre de la maladie de Waldenström, et de celle-ci dans le cadre des méningo-encéphalites primitives.
1°) Passage des protéines anormales dans le liquide céphalo-rachidien.

II. NOTRE OBSERVATION .

M.D..... M... domocilié à Mâcon

Le malade a 52 ans en 1958. Il présente comme seul antécédent pathologique un chancre syphilitique à 30 ans; bien traité et guéri, avec des réactions sérologiques négatives : BW, Meinicke, Kline négatifs - Nelson négatif.

Pendant deux mois, il présente quelques céphalées, et brutalement le 27 Octobre 1958, présente un coma fébrile, accompagné de raideur de la nuque, évoquant une hémorragie méningée - puis, le soir même, deux crises comitiales généralisées - une aphasie. Les réflexes sont normaux, pas de Babinski. La ponction lombaire pratiquée le 29 Octobre montre:

- une hypercytose à 375 éléments (lymphocytes 100 %)
- albuminorachie à 2,93 g/litre
- 0,92 g de sucre
- 7,20 g de chlorures

Le BW dans le sang est négatif.

Le malade ne récupère sa conscience qu'au bout de 12 jours. A cause d'un oedème de la papille droite, le Docteur Naussac, dans le service duquel ce malade est hospitalisé, suspecte une néoformation intracrânienne. Il l'adresse dans le service du Professeur Dechaume. Aucun signe de localisation n'est alors noté, l'artériographie carotidienne gauche est normale. Le diagnostic de ramollissement cérébral est porté et le malade sort de la Croix Rousse, (du service du Docteur Naussac), le 20 Décembre 1958.

En Janvier 1959, trois mois après le début de la maladie, un électro-encéphalogramme (Dr Fournet) montre de discrètes anomalies hémisphériques gauches en faveur d'un processus d'atrophie cérébrale. L'état s'améliore progressivement, mais incomplètement, et le Dr Gallois le reçoit dans son service à l'Hôpital de Mâcon le 22 avril 1959. Le malade est un peu figé, parle lentement, achoppe sur les mots d'épreuve, mais l'examen, en particulier, neurologique, ne révèle aucun signe déficitaire localisé, pas de syndrome pyramidal ou cérébelleux. La température est normale, mais la vitesse de sédimentation est à 37 % . Différents examens sont pratiqués.

Fond d'oeil (Dr MULSANT) : aspect oedémateux de la papille gauche; pupilles inégales, la gauche plus grande que la droite, mais pas d'Argyll-Robertson, pas de diplopie, et pas de troubles de la motricité extrinsèque de l'oeil. Le champ visuel ne montre pas d'hémianopsie.

Acuité visuelle : O D 5/10
O G 5/10

T.A.C.R. : 80

Radiographie pulmonaire : normale

Electrocardiogramme : normal

Ponction lombaire : le 11 Mai 1959 - 180 lymphocytes
albumine 2,80 g
glucose 0,96 g
chlorures 7 g

benjoin colloïdal 001 222 000 2222 000
réaction de Desbains négative

le 20 Mai : 75 lymphocytes
albumine 5 g
sucre 1,03 g
chlorures 7 g

Sérologie syphilitique négative (Bordet - Wassermann - Meinicke - Kline)
Test de Nelson négatif

Numération-formule :

GR :	4 440 000	PN :	68 %
GB :	8 800	éosino :	1 %
Hb :	100 %	lympho :	25 %
Vg :	1,1	monocytes :	6 %

Examen cytologique et chimique des urines : normal - Pas d'albuminurie.
Urée sanguine : 0,38 g
Electro-encéphalogramme (Dr Fournet) : tracé légèrement ralenti, sans anomalie focale - aspect en faveur d'un processus d'atrophie cérébrale diffuse.

Le 7 Juillet 1959, le malade est adressé dans le service du Dr Devic à l'Hôpital de l'Antiquaille. Les examens pratiqués montrent :

une numération-formule : normale
protéines totales : 79 g — Sérum Albumine : 49 g, Globuline 30 g, Rapport : S/G = 1,63

Tests hépatiques normaux (Hanger - Mac Lagan - Rouge colloïdal)
L.C.R. : 570 éléments

Albumine	2 g
Sucre	0,60 g
Chlorures	6,80 g

Cuti-réaction : très positive
Sérologie et test de Nelson négatifs
Encéphalographie gazeuse : Bonne injection des cavités ventriculaires. Dilatation des cornes frontales, inégalité des cornes temporales, bonne injection des cornes occipitales. Pas de dilatation importante du 3° ventricule. Injection de la grande citerne et de la région opto-chiasmatique. Pas de trace d'arachnoïdite. Sur tous les clichés, injection large des sillons, avec de petites zones lacunaires, sans répartition focale, sans zone d'atrophie.

Plusieurs hypothèses sont alors soulevées par le Docteur Devic :
- celle de paralysie générale, mais il n'y a aucun signe de syphilis nerveuse - les réflexes sont tous obtenus, pas de troubles de la sensibilité profonde, pas d'Argyll-Robertson, sérologie négative.
- celle d'une encéphalite d'origine bacillaire, car la cuti-réaction est très positive, la réaction inflammatoire du L.C.R importante (les cultures du L.C.R. resteront négatives).
- enfin celle d'une encéphalopathie subaiguë d'origine indéterminée.

Le traitement est poursuivi tel qu'il avait été commencé à Mâcon : delta-cortisone et isoniazide.

En Septembre 1959, le bilan biologique est inchangé
Numération GR : 4 millions
GB : 7 800

Formule leucocytaire : normale
Urée sanguine : 0,30 g
L.C.R. : 55 lymphocytes
albumunorachie à 8 g
glycorachie à 0,90 g
V.S. à 51 %

Pour la première fois est notée une albuminurie discrète à 0,05 g/litre.

Du point de vue clinique, après l'accident aigu qui a été la première manifestation de la maladie, et pendant 18 mois jusqu'en Mai 1960, le malade se présente essentiellement avec un tableau de détérioration mentale, un peu figé, parlant lentement et difficilement, accusant de temps en temps des céphalées, mais garde encore une certaine activité, pouvant subvenir seul aux besoins de la vie courante. Après une série de 15 millions de pénicilline, il prendra régulièrement de la delta-cortisone (20 à 30 mg par jour) et l'isoniazide. La température reste toujours normale, mais la vitesse de sédimentation accélérée : 36 % en Mai 1959 - 52 % en Janvier 1960. La tension artérielle oscille de 14/9 à 17/12 . L'électrocardiogramme est normal, le poids stable de 75 à 78 kg. Le 27 Mai 1960, il souffre d'une sensation de pesanteur épigastrique, mais les radiographies gastriques ne montrent rien d'anormal.

Le 31 Mai 1960, le malade est rehospitalisé à Mâcon. A nouveau, il a présenté brutalement un coma apoplectiforme, mais cette fois-ci avec hémiplégie gauche, paralysie faciale gauche, Babinski gauche, troubles respiratoires avec Cheynes-Stockes. Le coma se dissipera au bout de quelques jours, les signes déficitaires gauches et le Babinski seront transitoires, mais pendant plusieurs semaines, le malade reste grabataire, très confus.

A l'examen cardiovasculaire, le coeur est normal, la tension à 15/9. Pas de signe pulmonaires à l'auscultation.

L'ionogramme est peu perturbé

Hématocrite	: 41	
Potassium	: 5,11	méq/l
Sodium	: 139	"
Chlore	: 95,5	"
Protéines	: 71	g/l
Urée	: 0,50	g/l
Glycémie	: 1,45	g/L

Albuminurie à 0,20 g °/°°
V.S. à 55 %
Le 9 Juin 1960 : Ponction lombaire : 45 lymphocytes

Albumine	3,58	g/l
Glycorachie	1,05	"
Chlorures	6,50	"

Fond d'oeil : pas d'oedème papillaire T.A.C.R. :70
Numération et formules sanguines normales

La température oscille entre 37 et 39° pendant un mois avant de se stabiliser. Le traitement de l'oedème cérébral, associant soludécadron, sérum glycosé hypertonique, sulfate de magnésie et antibiotiques, a amené une rétrocession des symptômes, mais l'état du malade est aggravé par ce nouvel accident, la détérioration mentale s'est aggravée par rapport à celle de la période précédente. Le malade présente toujours des troubles de l'élocution, de l'affectivité, des troubles psychiques : viscosité psychique, désintéressement. Cependant, l'état moteur s'améliore peu à peu

grâce à des massages et la rééducation, et le malade peut marcher avec un aide. On continue les corticoïdes avec couverture antibiotique. Le malade quitte l'hôpital en Septembre 1960.

Nouvelle hospitalisation à Mâcon en Janvier 1961. Le tableau clinique est inchangé, celui d'une méningo-encéphalite avec syndrome d'atrophie cérébrale progressive, mais très aggravé. Au cours de ce nouveau séjour, le malade présente par moments une obnubilation et une confusion mentale que seuls les corticoïdes arrivent à dissiper. Parfois, il se trouve pris d'une somnolence irrésistible.

1°) Le bilan clinique est le suivant : malade figé, mais sans contracture, marche difficile, troubles de l'équilibre. Idéation lente, parole difficile, il achoppe sur les mots d'épreuve. Il se rappelle bien les faits récents, plus difficilement les dates plus anciennes, comme celle du début de la maladie. Aucune idée délirante, pas de manifestations comitiales. Les réflexes sont normaux aux membres supérieurs; aux membres inférieurs les achilléens sont abolis. Pas de Babinski. Réflexes oculaires normaux, pas de paralysie de la musculature extrinsèque. Pas d'oedème papillaire. Aucun trouble de la sensibilité superficielle, pas de dysmétrie ni d'hypermétrie dans les épreuves talon sur genou, doigt sur le nez. La sensibilité profonde, étant donné l'état psychique, est difficile à juger, mais il ne semble pas y avoir de trouble important.

Pas de splénomégalie, pas d'hépatomégalie, pas d'adénopathie superficielle ou profonde. Pas d'hémorragie des muqueuses, pas de purpura.

Pas de lésions osseuses : radiographies de la colonne vertébrale, du thorax, du crane et du bassin normales.

2°) Le bilan biologique montre :

Hémogramme : petite hyperleucocytose -

GR 4 030 000	POLY. neutro	67 %
GB 11 000	éosino	2 %
	Lymphocytes	30 %
	Monocytes	1 %

Vitesse de sédimentation : 59 % . C'est devant la persistance d'une vitesse de sédimentation élevée, depuis plusieurs années, en l'absence de signes précis d'infection que va, en Janvier 1961, être évoqué le diagnostic possible de dysprotéinémie, avec incidence probable sur la protéinorachie. Cette hypothèse devait être confirmée par l'étude biochimique du sérum et du L.C.R. qui allait préciser l'existence d'une macroglobulinémie avec macroglobulinorachie, étude qui sera détaillée ci-dessous.

Etude biochimique :

A) L'étude du sérum sanguin permet très rapidement de réunir les éléments du diagnostic de macroglobulinémie.

- La protéinémie est légèrement augmentée : 88 g °/°°
- La réaction de Sia est très fortement positive.
- La fiche réticulo-endothéliale de Sandor montre une énorme élévation du taux des euglobulines; il faut cependant noter que la précipitation, très forte dans la zone de pH entre 7 et 4,5 ne se prolonge pas dans la zone alcaline, comme il se voit souvent dans les sérums macroglobulinémiques.
- L'électrophorèse, dans ses modalités habituelles (papier, gélose, veine liquide) montre un aspect typique de dysprotéinémie./

L'onde anormale, dont l'homogénéité et la faible diffusion apparaissent très bien en électrophorèse libre, représente 35 % des protéines totales. Sa mobilité électrophorétique à pH 8,6 , tampon véronal de force ionique 0,1 à 2°C est de 2,5 cm2/volt/sec/10-5. On relève par ailleurs, en veine liquide une hétérogénéité manifesta du constituant albuminique, évoquant celle que nous avons rencontrée déjà à plusieurs reprises dans des sérums macroglobulinémiques.

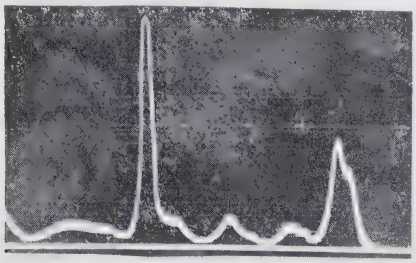
- L'électrophorèse en gel d'amidon ne montre pas d'image de paraprotéine dans la zone habituelle des béta-myélomes. Ceci rend déjà probable la macroglobulinémie. On relève cependant l'existence d'une notable condensation dans la région des gamma-globulines rapides(zone " béta-Lp de Smithies) .
- L'image obtenue en immuno-électrophorèse est très typique. La béta 2 macroglobuline dessine un arc de précipitation court, peu déplacé vers la cathode, mais se déviant fortement vers le réservoir d'anticorps, ce qui témoigne de son abondance.
- L'ultracentrifugation analytique (Centre de recherches sur les Macromolécules- Strasbourg) montre la présence de quantités assez importantes de constituants lourds, comportant, comme il est de règle, une large prédominance des constituants 16S sur les constituants 25S. La macroglobuline a été isolée, par précipitation à bas e force ionique. Sa non pénétration dans le gel d'amidon, son aspect immuno-électrophorétique ont été contrôlés.

B) L'étude du liquide céphalo-rachidien permet d'affirmer la macroglobulinorachie.
- Venant comme en surimpression sur l'image d'un liquide céphalo-rachidien normal, se détache, très légèrement en arrière de la sidérophiline la bande très homogène d'une paraprotéine de mobilité strictement identique à celle du sérum.
- En gel d'amidon, la protéine anormale reste très manifestement dans le réservoir de départ; le L.C.R. est, par ailleurs, assez pauvre en constituants protéiques. La sidérophiline, l'alpha 2 rapide,une post-albumine sont visibles. Il y a très peu de gamma-globulines, contrairement à ce qui se note au cours des méningo-encéphalites ou des sclérosos en plaques.
- L'immuno-électrophorèse montre l'image absolument typique de la béta 2 M globuline, strictement superposable à l'image sérique. On note par ailleurs les arcs de précipitations de l'albumine, d'une alpha 2 globuline, de la sidérophiline et des gamma-globulines.
- L'ultracentrifugation analytique permet de préciser que dans ce liquide, de teneur en composants 6S plus faible que la sérum (10%), il existe environ 25 % de constituant 16 S. On remarquera que ce constituant 16 S est ici, contrairement à ce qui se passe pour le sérum, isolé; il n'y a pas de constituant 25 S visible.

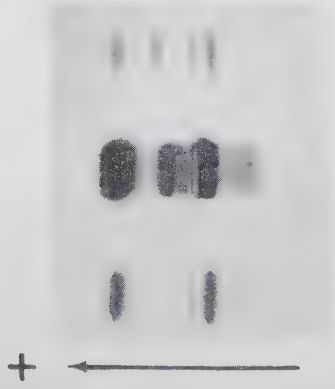
C) L'étude des urines s'avère difficile, étant donné leur très faible teneur protéique (0,20 à 0,30) nécessitant des concentrations poussées par dialyse contre polyvinylpyrrolidone. A côté d'albumine et d'alpha 2 globuline, elles contiennent des béta-globulines se superposant plus ou moins à la zone de migration de la protéine anormale. Il ne semble pas, et ceci est en accord avec tout ce que

electrophorese libre

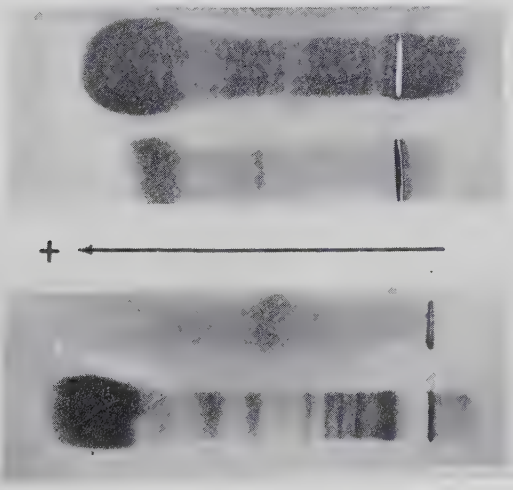
$u = 2{,}5\ cm^2/volt/sec.10^{-5}$

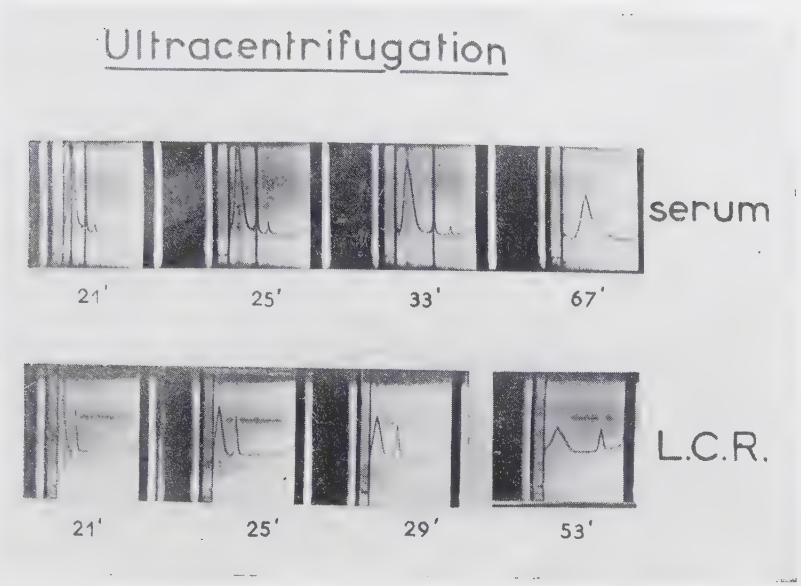


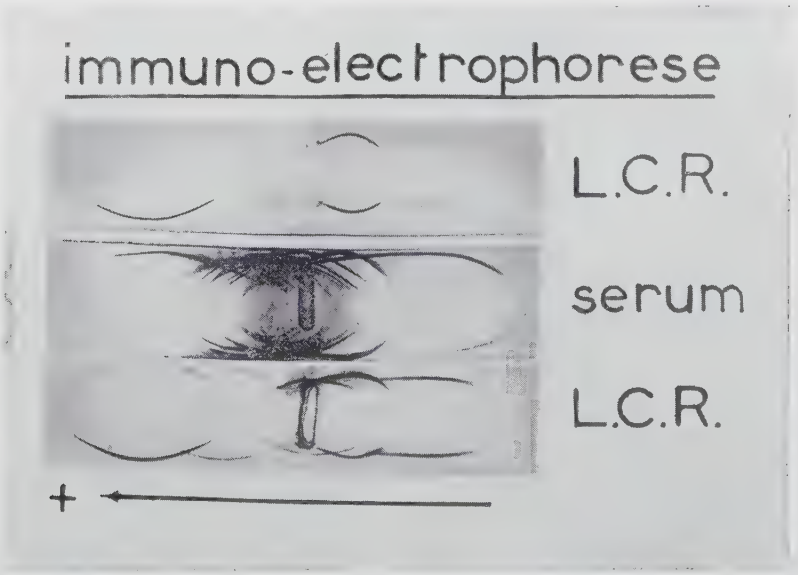
electrophorese en gelose



electrophorese en gel d'amidon




Ultracentrifugation
serum
21'
25'
33'
67'
L.C.R.
21'
25'
29'
53'


immuno-electrophorese
L.C.R.
serum
L.C.R.
+

l'on sait de la composition protéique de l'urine, qu'elles contiennent des macroglobulines. Et le constituant béta semble, d'après les données de l'électrophorèse en gel d'amidon, être la sidérophiline seule. Il n'y a pas de protéine de Bence Jones, quel que soit le procédé mis en oeuvre pour sa détection.

Les perturbations biologiques ne s'accompagnent pas d'anomalies de la coagulation sanguine, ni de troubles hémolitiques.

Bilan rénal : petite albuminurie entre 0,20 et 0,40 g
urée sanguine à 0,37 °/°° .

3°) Myélogramme : (Dr Morel) : Moelle très pauvre avec participation lympho-réticulaire, pas de plasmocytose nette (3 %). L'aspect de la moelle peut faire penser à l'installation d'une maladie de Waldenström.

EN RESUME ,deux éléments caractérisent notre observation:

I) - Le syndrome neurologique constitue la seule manifestation clinique de la dysprotéinémie, contrairement à ce qui se passe habituellement dans les formes neurologiques de la maladie de Waldenström.

II) - La présence de macroglobuline dans le liquide céphalo-rachidien est ici prouvée de façon indiscutable.

III. ETUDE CLINIQUE.

Les manifestations méningo-encéphalitiques de la maladie de Waldenström.

1° - Rappel des diverses manifestations cliniques de la maladie de Waldenström:

Manifestations générales : les malades viennent le plus souvent consulter pour une atteinte de l'état général, avec amaigrissement, anorexie, dyspnée, tachycardie, perte du sommeil, un teint plus ou moins anémique. La température est souvent normale - mais on peut signaler des épisodes fébriles en cas d'infections surajoutées, surtout broncho-pulmonaires (Mongin et Olmer).

Des oedèmes peuvent apparaître, comme dans un cas observé par Waldenström.

L'atteinte de l'état général paraît fréquente : Bothier l'a signalé 18 fois sur 21.

Manifestations hématologiques : leur fréquence est très grande. Pour Jean Bernard, la maladie de Waldenström rentre dans le cadre des dysglobulinémies hémorragiques. Michon et Streiff les ont observées 5 fois sur 7.
Wassermann et Gelin estiment qu'on les rencontre dans 60 % des cas (ils ont rapporté 10 observations) ,
dans 82 % des cas pour Di Guglielmo
62 % " " Imhoff
33 % " " Bothier (7 cas sur 21).

Elles ne paraissent pas isolées, accompagnent assez souvent une atteinte de l'état général marquée par une asthénie, un teint anémique. Elles peuvent être spontanées ou provoquées, après une extraction dentaire par exemple.

Le siège des hémorragies est variable. Elles surviennent au niveau des gencives (21 % des cas),
de la muqueuse nasale (épistaxis - 47 % des cas),
de la rétine (25 % des cas).

Des métrorragies ont été observées dans un cas de Di Guglielmo et dans un autre cas de Bottlaender.

Sur 21 observations rapportées par Bothier, 2 ont présenté une hématurie.

Au niveau de la peau, on peut observer des taches purpuriques qui rentrent dans le cadre du syndrome hémorragique (Waldenström)

Syndrome lymphadénique : Les adénopathies sont fréquemment observées et la plupart des autres admettent qu'elles surviennent dans 50 % des cas. Sur l'ensemble des observations publiées dans la littérature, Imhoff les a rencontrées dans 45 % des cas, Wassermann et Gelin dans leurs observations ont trouvé des atteintes ganglionnaires dans 60 % des cas, Bothier dans 43 % des cas (9 atteintes ganglionnaires - sur 21 observations) .

Elles sont superficielles ou profondes. Bothier a observé un cas de lymphôme abdominal assez volumineux.
La splénomégalie accompagne assez souvent les atteintes ganglion-

naires. Pour Bothier, elle se rencontre dans 57 % des cas.

Hépatomégalie: La fréquence est variable, mais oscille entre 45 et 65 % : 46 % pour Imhoff
66 % pour Wassermann et Gelin
66 % pour Bothier

Manifestations oculaires: Jahnke les a observées dans 1/3 de ses malades. Kappeler les a rencontrées 34 fois sur 126 observations, Bothier 9 fois sur 21.

Ces manifestations sont fréquentes, mais non pathognomoniques de la macroglobulinémie. Elles peuvent se rencontrer dans toutes les dysglobulinémies, cryoglobulinémies comme macroglobulinémie à tel point que Berneaud - Kötz et Jahnke ont utilisé le terme de " fundus paraproteinemicus "

Les manifestations oculaires ont été étudiées par Paufique à Lyon, et ont été l'objet de la thèse de Biard en 1959. On relève surtout une baisse de l'acuité visuelle, une hémorragie sous-conjonctivale, des taches hémorragiques dans le stroma du segment antérieur, parfois, un aspect d'iridocyclite chronique. Dans le segment postérieur, selon Paufique et Royer, on rencontre surtout des troubles hémodynamiques, un applatissement des troncs veineux de la papille, puis apparaissent au même niveau des pulsations artérielles et systoliques, un courant granuleux des veines retiniennes. A l'examen du fond d'oeil, on note des anomalies veineuses : dilatation - irrégularité- hémorragie.

Manifestations rénales : L'azotémie est souvent modérée : 0,50 à 0,70 g °/°° . L'élévation du taux de l'urée sanguine a été observée 4 fois sur 7 par Michon et Streiff. Une albuminurie est notée, 6 fois sur 7 par Streiff ; 24 fois sur 126 cas de la littérature par Kappeler et à l'examen anatomo-pathologique, 19 fois sur 21, il a observé des lésions de glumérulo-néphrose.

L'électrophorèse des urines peut mettre en évidence une globuline dont la mobilité est voisine de celle de la macroglobuline (observation de Garcin sur 1 cas de multinévrite des membres).

Manifestations neurologiques : indiscutables, mais la fréquence globale des accidents neurologiques est assez difficile à apprécier. Pour Imhoff, elle est de l'ordre de 13 %. On distingue des atteintes du système nerveux central et des atteintes du système nerveux périphérique.

a°) Atteintes du système nerveux central: les premières observations ont été faites par Bing-Neel et Fog avant que la maladie de Waldenström soit individualisée et les manifestations neurologiques qu'ils ont relatées sont connues sous le nom de syndrome de Bing - Neel (ou Bing et Neel). Ils ont, en effet, observé dans un cas une atteinte du système nerveux central associée à une hyperglobulinémie avec des signes pyramidaux, signe de Babinski, des troubles sensitifs, une infiltration périvasculaire de type plasmocytaire au niveau des méninges et des vaisseaux de la moelle.

Quelques années plus tard, Bichel - Harboe et Bing ont publié

un cas de manifestations neurologiques avec signes pyramidaux (hémiparésie spasmodique et signe de Babinski), accompagnées d'un syndrome hémorragique(épistaxis) et d'un syndrome lymphadénique (adénopathie multiple). Haas rapporte en 1956 un cas d'hémiplégie avec aphasie, troubles psycho-somatiques et délire de persécution.

Wanner et Siebenmann ont observé en 1957 une paraplégie avec état comateux. A l'autopsie, ils ont constaté des lésions nerveuses et des lésions vertébrales.

En 1956, Mandema a relevé une atteinte méningée avec coma profond. Des hémorragies méningées et cérébro-méningées ont été observées par Mackay, Bousser et Boivin, Wanner et Siebenmann, Kanzow et Kappeler.

La même année, Wuhrmann a individualisé un coma qu'il désignait sous le nom de coma " paraprotéinémique ", survenant à la phase terminale des dysprotéinémies et qui est accompagné de perturbations importantes du liquide céphalo-rachidien. Bien entendu, il faut éliminer à ce stade toute autre cause de coma : azotémie, cachexie ou insuffisance cardiaque. Streiff a observé un cas de coma paraprotéinémique.

Nous rapportons ici un cas de macroglobulinémie où le tableau clinique se résume à un syndrome de Méningo-encéphalite primitive dont l'évolution a été émaillée par deux accidents aigus à type de coma apoplectiforme.

b°) Atteintes du système nerveux périphérique : des signes d'atteinte du neurone périphérique ont été notés par plusieurs auteurs, au cours de cas de macroglobulinémie essentielle:

- douleur névritique (Wuhrmann)
- amyotrophie du type Aran-Duchène (Layani - Vignalou et ses collaborateurs).
- polynévrite avec troubles de la sensibilité (Laurell),
- aréflexie rotulienne (Zlotnick).

En 1958, Garci, Mallarmé et Rondot ont publié un cas de multinévrite des membres qui a évolué pendant 9 ans avant de s'accompagner des signes cliniques classiques de la maladie. Ils ont noté des douleurs, des paresthésies des membres inférieurs et de la main droite.

Observation de Garcin - Mallarmé et Rondot:

Homme de 57 ans, examiné en Mars 1954.

A souffert depuis 1940 de fourmillements dans la main droite.

En 1947, sensation de faiblesse dans les membres inférieurs et de dérobement de la jambe gauche.

En 1951 s'installe une asthénie; une douleur dans les membres inférieurs, des fourmillements dans le pied gauche et des crampes dans les mollets sont signalés.

A l'examen, aréflexie tendineuse au membre inférieur gauche.

En 1953, paresthésie des membres inférieurs et supérieurs, accès fébrile et oedème malléolaire.

En Mars 1954, on note à l'examen un steppage bilatéral, une diminution de la force musculaire des membres et une atrophie musculaire. Aréflexie achilléenne, diminution des réflexes rotuliens.

Examens hématologiques : anémie progressive.

Examens biochimiques : hyperprotidémie à 104 g °/°°. A l'électrophorèse, ultracentrifugation et immuno-électrophorèse, on découvre une hyperglobulinémie pathologique: globuline migrant comme les gamma.

L'électrophorèse des urines prouve que la globuline urinaire est de même type que celle du sang.

Myélogramme: 3 myélogrammes ont été faits, montrent une augmentation des cellules lympho-réticulo-plasmocytaires.

En 1957, apparition d'un syndrome hémorragique: hématome du grand droit de l'abdomen, épistaxis abondantes, gingivorragies.

Peu de temps après, Vignalou - Colas - Belcour et Lemarchal publièrent une observation identique.

Il s'agit d'un malade de 55 ans, entré à l'hôpital d'Ivry le 2 Février 1954.

Histoire clinique : épisodes hémorragiques suivis d'épisodes névritiques et neurotrophiques.

En 1953, épisodes fébriles 3 ou 4 fois par mois - Adénopathies et splénomégalie.

Puis apparition de troubles neurologiques : fourmillements et picotements dans les membres supérieurs, puis mêmes troubles subjectifs aux membres inférieurs.

Examen hématologique : anémie à 2 300 000 - normochrome.
Vitesse de sédimentation : 152 m/m à la 1ère heure
Myélogramme : augmentation des cellules mononucléées-lymphoïdes-plasmoïdes-monocytoïdes.
Examen biochimique : augmentation des protides totaux (128 g °/°°).
Electrophorèse: hyperglobulinémie faite presque exclusivement d'une globuline lourde migrant comme les gamma.
Albumine thermolabile du type Bence Jones dans les urines.

Manifestations respiratoires :

Elles sont très variées. On peut observer des épisodes infectieux pulmonaires ou des épisodes congestifs, des hémoptysies, des épanchements pleuraux. Ceux-ci sont rares. Sur 54 cas d'hémopathies malignes rapportées par Mademoiselle Giroguy, dans sa thèse en 1958, 7 fois elle a rencontré un épanchement pleural. En outre, elle a observé deux cas de polysérite : épanchement pleural et ascite, épanchement pleural et péricardite.

L'examen du liquide pleural montre des éléments lymphoréticulaires : 98 % de lymphocytes et les mêmes anomalies protéiques que le sérum (Giroguy et Besançon).

Les modifications radiologiques du poumon au cours de la maladie de Waldenström ont été étudiées par Croizat, Revol, Creyssel, Fière et Bothier à Lyon. Elles consistent en une infiltration micronodulaire et macronodulaire des deux bases avec épaississement de la trame, surtout du hile au diaphragme. Ces images radiologiques ont été rencontrées 7 fois sur 21 par Bothier.

Manifestations digestives : Cattan, Bonnet, Vesin et Hivet ont signalé un cas de macroglobulinémie avec ulcère de l'estomac. L'examen du sang révè-

le une hyperprotidémie, une anomalie électrophorétique avec 3 constituants lourds de constante de sédimentation 15 - 21,8 et 27. Au myélogramme, moelle lymphoréticulaire et après examen anatomo-pathologique, on a constaté l'infiltration profonde de l'ulcère par des cellules lymphoïdes.

Bothier rapporte un autre cas de macroglobulinémie avec ulcère gastrique. L'examen clinique décèle une hépatomégalie, une splénomégalie et l'électrophorèse révèle une macroglobuline avec 20 % de constituant 16 à 17 S et 2 % de constituant de 25 à 35 S.

Manifestations osseuses : rares dans la maladie de Waldenström. En général, on n'observe pas de lésions radiologiquement décelables, tout au plus des lésions d'ostéoporose diffuse. Cependant, Waldenström, Horner et Lemerle, Bothier ont rencontré des lésions d'ostéolyse. Layani a observé un effondrement de la 2e vertèbre lombaire.

Manifestations cutanées : peu fréquentes. Ce sont surtout des lésions purpuriques observées par Waldenström, une hématodermie (Michon et Streiff).

Manifestations exceptionnelles : Kappeler et Gruner ont rencontré des lésions anatomiques du coeur de type myocardose.

Laroche, Dreyfus, Nenna et Samarcq rapportent un cas d'hyperthyroïdie et amaigrissement, mais sans exophtalmie, sans goitre.

Signalons enfin des cas d'association macroglobulinémie - cancer.

Kanzow rapporte un cas d'association macroglobulinémie - cancer utérin, Waldenström un cas de macroglobulinémie associée avec une néoformation gastrique. Wuhrmann a observé une association de cancer utérin et bronchique avec la macroglobulinémie. D'autres cas ont été rapportés par Schaumann Laurell, Olmer et Fière.

2° - MANIFESTATIONS MENINGO-ENCEPHALITIQUES DE LA MALADIE DE WALDENSTROM :

I) - ETUDE CLINIQUE :

a) Avec signes pyramidaux : Nous rapportons d'abord les observations les plus typiques, nous porterons ensuite dans un tableau récapitulatif tous les cas publiés dans la littérature.

A. OBSERVATIONS :

1ère Observation : celle de Bing - Neel et Fog en 1937, mérite d'être retenue, malgré l'absence de preuve biochimique, à cause du caractère du tableau clinique, des constatations hématologiques et des résultats des examens anatomo-pathologiques. Il s'agit d'une atteinte du système nerveux central, avec signes pyramidaux, signe de Babinski et troubles sensitifs. A l'examen du sang, on relève une hyperglobulinémie. Après examen nécropsique, on constate une infiltration périvasculaire de type plasmocytaire au niveau des méninges et vaisseaux de la moelle ;

2e Observation : celle de Bichel - Bing et Nils Harboe.

Homme de 62 ans présentant:
- une hémiparésie spasmodique avec signe de Babinski
- un syndrome hémorragique avec hémorragie rétinienne et épistaxis
- un syndrome lymphadénique : splénomégalie et adénopathie.
- des signes hématologiques avec anémie - lymphocytose -
- des perturbations biochimiques du sang avec hyperprotéinémie à 110°/°°.

A l'ultracentrifugation, on note un composant de constante 20 S
Dans le liquide céphalo-rachidien, lymphocytose et globulines
A l'autopsie : méningo-radiculo-encéphalopathie avec infiltration périvasculaire massive de lymphocytes, plasmocytes et mastocytes.

3e Observation : (Streiff cas n°1)

Homme de 50 ans, adressé le 2 Septembre 1948 pour Ictus avec hémiplégie gauche d'installation brutale et coma vigil. Pas d'antécédent particulie - malade non hypertendu - la famille signale une certaine imprégnation éthylique.

A l'examen neurologique : hémiplégie gauche et paralysie faciale gauche - Babinski gauche.
Réflexes ostéo-tendineux abolis à gauche, faibles à droit
Douleurs extrêmement vives du côté paralysé, spontanément et à la mobilisation. Le tableau clinique évoque un syndrome thalamo-cortical.

Examen cardio-vasculaire : TA 15/10 - Coeur normal à l'auscultation.
A l'ECG, déviation axiale gauche sans troubles de la repolarisation.

Bilan biologique : VS : 120 m/m la 1ère heure
135 " la 2e "
Protides totaux : 95 g °/°°
Réaction de Sia positive
- Electrophorèse et tracé photométrique : globuline atypique à l'endroit de dépôt de la goutte de sérum.
Présence de cryoglobuline incontestable

- Immuno-électrophorèse (Dr Burtin): aspect caractéristique de macroglobuline avec augmentation importante de béta 2M globuline.

Donc il s'agit de cryo-macroglobulinémie.

Examen hématologique: GR 3 460 000 — Neutro 30 %
GB 5 000 — Eosine 1 -
Plaquettes 600 000 — Lympho 46 -
M.M. 9 -
Mono 13 -
Cellules de Turck 1

Myélogramme: prolifération lympho-plasmocytaire.

Ponction lombaire (8 Septembre 1948) : 34 lymphocytes
Albumine 0,95
Globuline 0,35
Glucose 0,78
Benjoin normal -

Bilan rénal : Urée à 0,65
Urines : Albumine 1,20 g °/°° - A l'électrophorèse, présence d'albumine et de petites quantités de globuline migrant en alpha-béta et gamma.

Fond d'oeil : (Pr Cordier) aspect normal, mais en appliquant l'ophtalmodynamomètre de Baillart, on note l'apparition d'un courant granuleux veineux très net, le courant artériel apparaît également aux environs de la pression artérielle maxima.

En résumé, on a porté le diagnostic de Macroglobulinémie de Waldenström avec cryoglobulinémie, révélée par un accident neurologique.

Dans notre observation, des signes pyramidaux sont constatés lors du 2ème accident (coma apoplectiforme). On a noté une hémiplégie gauche et une paralysie faciale gauche qui ne regresseront que très lentement.

B) TABLEAU RECAPITULATIF DES MANIFESTATIONS MENINGO-ENCEPHALITIQUES AVEC SIGNES PYRAMIDAUX :

Auteurs	Date et N° des cas	Traductions cliniques	Autres constatations : anatomo-pathologie-nécropsie - L.C.R. - etc...
Bing - Neel et Fog	1937	Signes pyramidaux signe de Babinski troubles sensitifs	Hyperglobulinémie - Infiltration périvasculaire de type plasmocytaire : méninges - vaisseaux de la moelle
Bichel - Bing et Harboe	1950	Hémiparésie spasmodique Signe de Babinski Hémorragie rétinienne épistaxis-Splénomégalie Adénopathie-Anémie	Infiltration périvasculaire lympho-masto-plasmocytaire de la moelle et du cerveau.
Haas	1956	Hémiplégie - Aphasie transitoire - Troubles psycho-organiques avec délire de persécution -	
Mandema	1956	Signes pyramidaux signes méningés Coma	
Wanner et Siebenmann	1957	Paraplégie Coma	Lésions du système nerveux central: infiltration lympho-plasmocytaire - Lésions exsudatives - Hémorragies - Thromboses vasculaires - Précipitation des protéines dans le cerveau - Lésions vertébrales.
Kappeler	cas N° 2 cas N°16	Syndrome pyramidal Hémiparésie et hypertonie	
Notre observation	1961	Signes pyramidaux lors du 2e accident : coma avec hémiplégie gauche et paralysie faciale gauche	L.C.R. très inflammatoire avec - hyperglycorachie modérée - Hyperalbuminorachie - MACROGLOBULINE -

b) Avec signes extrapyramidaux :

TABLEAU RECAPITULATIF :

Auteurs	Date et N° des cas	Traductions cliniques	Autres constatations
Mackay	1959	Tremblement de type parkinsonnien	
Kappeler	cas N°10 cas N°11	Syndrome hémiparkinsonnien Tremblement	

c) Avec signes méningés :

Le plus souvent, les signes méningés traduisent des accidents hémorragiques : hémorragies méningées ou cérébro-méningées. D'autres hémorragies les précèdent en général.

A) OBSERVATIONS :

Cas N°1 (Mackay) 1956. Cryo et Macroglobulinémie avec pancytopénie.

S.B. femme de 69 ans, hospitalisée en 1950 et 1954 pour infections respiratoires fébriles. On a découvert, au cours de son hospitalisation en 1954, une hépatosplénomégalie, des adénopathies, une anémie et un neutropénie. Une hyperglobulinémie est notée en 1952 et une cryoglobulinémie en 1954.

A l'examen oculaire, multiples hémorragies rétiniennes et en Juin 1954 apparaissait une épistaxis sévère.

Les examens de laboratoire ont donné les résultats suivants entre 1952 et 1954 : Hématocrite variant entre 37 et 40
Leucocytes entre 2 000 et 4 000
Neutropénie entre 3 et 13 %
Plaquettes entre 90 000 et 150 000
Protéines totales : 93 °/°° avec Albumine 21 %
Globulines 72 %
Cryoglobulinémie et Macroglobulinémie massives
Albuminurie à 0,80 g°/°°. Pas d'albumine de Bence Jones.

La corticothérapie est instituée en Février 1954, puis on a pratiqué en Mars 1954 une splénectomie. Après la splénectomie survenaient des épisodes fébriles qui cachectisaient de plus en plus le malade.

En Novembre 1954, la malade est tombée dans un coma qui durait 5 jours Cryoglobuline et Macroglobuline furent trouvées à un taux élevé dans le liquide céphalo-rachidien. L'autopsie montrait une hémorragie intra-cérébrale de la région thalamique gauche.

Cas de Schaub : (1953) Femme de 65 ans présentant un cancer utérin, chez qui on a découvert une macroglobulinémie. Elle est tombée brusquement dans le coma, et à l'autopsie on a trouvé une inondation ventriculaire.

Observation de Bousser et Boivin : (1957) -

Mme R..., 56 ans, entrée en 1954 pour anémie chronique et Splénomégalie.

Le début de la maladie remonte en 1946, caractérisé par une épistaxis

abondante, puis quelques semaines plus tard apparaît une hémorragie méningée.

A l'examen du sang, on trouve les résultats suivants:

GR	2 930 000	PN	64 %
GB	7 600	Petits lympho	28 %
		Grands "	3 -
		Mono	3 -

Tension artérielle : 18/10

Vitesse de sédimentation : 152 M/m à la 1ère heure

Fond d'oeil : flou de la papille - dilatation veineuse, puis en 1951 hémorragie péripapillaire et périmaculaire.

A partir des derniers mois de 1951, épistaxis fréquente et abondantes gingivorragies presque continues.

En 1952, l'anémie est très sévère : 680 000 GR

Après 25 transfusions, le chiffre des GR est monté à 3 100 000, mais rechute de l'anémie en Octobre 1952 (1 900 000 GR) car les hémorragies persistent.

Une grosse rate est découverte. Au myélogramme, on note une augmentation des éléments lympho-réticulaires.

A l'électrophorèse, on trouve :

Albumine	27 %
Alpha1	2,7 %
" 2	4,85 %
Béta	4,85 -
Gamma	60,6 -

Dans les urines, présence d'une protéine thermo-soluble de type Bence Jones.

L'ensemble du tableau clinique, hématologique et biologique est typiquement celui de la macroglobulinémie de Waldenström; mais à cette époque, l'ultracentrifugation n'a pas pu être pratiquée, ce qui aurait apporté une preuve formelle au diagnostic. L'hémorragie méningée n'est pas isolée : elle fait partie d'un tableau clinique plus complexe.

B - TABLEAU RECAPITULATIF DES MANIFESTATIONS CEREBRO - MENINGES AVEC SIGNES MENINGES.

Auteurs	Date et N° des cas	Traductions cliniques	Autres constatations anatomo-path. L.C.R. etc...
Schaub	1953	Association macroglobulinémie et cancer utérin	Inondation ventriculaire -
Kanzow	1954	Hémorragie méningée	
Mandema	1956	Coma Signes méningés Signes pyramidaux	
Mackay	1956	Hémorragie thalamique gauche - Cryo - Macroglobulinémie - Coma - Hémorragies multiples.	Dans le L.C.R. : cryo et macroglobuline en forte concentration.
Wanner et Siebenmann	1957	Hémorragie méningée	
Bousser & Boivin	1957	Signes méningés: hémorragies méningées et des muqueuses	
Kappaler	Cas N°7 1958	Hémorragie méningée	

d) Coma : En général, dans la maladie de Waldenström, le coma n'ouvre pas le tableau clinique et ne constitue pas une manifestation inaugurale. Il survient, soit à la phase terminale de la maladie, soit pour compliquer un accident hémorragique touchant le système nerveux central.

En 1956, Wuhrmann a fait la description clinique du coma qui survient à la phase terminale des dysglobulinémies et le désigne sous le nom de coma paraprotéinémique. Selon Wuhrmann et Wunderly, la physiopathologie de ce coma est expliquée par les troubles de l'assimilation de l'albumine et l'apparition de " paraprotéine " dans le sang, le liquide céphalo-rachidien et les autres liquides du corps humain. A la phase terminale, un tel coma a été signalé par Mandema, Wanner et Siebenmann.

Au cours de l'évolution de la maladie, le coma peut être la conséquence directe d'une hémorragie cérébrale ou méningée, ce que Bousser et Boivin rapportent dans une de leurs observations:

Toutefois, le coma peut inaugurer le tableau clinique, comme dans l'observation N°1 de Streiff et dans notre observation où la première manifestation neurologique est constituée par un coma apoplectiforme.

e) Les troubles psychiques ne sont en général qu'un symptôme des atteintes méningo-encéphaliques dans la maladie de Waldenström. Ils ont été observés par Mackay : changement de la personnalité, irritabilité. Wuhrmann signale que le coma paraprotéinémique est souvent précédé de troubles psychiques : désorientation, hallucinations, délire.

II) - PLACE DES MANIFESTATIONS MENINGO-ENCEPHALITIQUES DANS LE CADRE DE LA MALADIE DE WALDENSTRÖM ET DE CELLE-CI DANS LE CADRE DES MENINGO-ENCEPHALITES PRIMITIVES :

Des observations publiées jusqu'à présent sur les manifestations méningo-encéphalitiques de la maladie de Waldenström, nous retenons que ces manifestations ne sont jamais isolées : elles font toujours partie d'un tableau clinique plus complexe.

D'autres manifestations : ganglionnaires, spléniques, hématologiques, digestives ou pulmonaires accompagnent presque toujours les manifestations neurologiques. Les atteintes méningo-encéphalitiques surviennent à un stade plus ou moins avancé de la maladie, le plus souvent précédées de tout un cortège de signes cliniques, caractéristiques de la macroglobulinémie. C'est une des particularités de notre observation de revêtir un masque purement neurologique, de se présenter comme une méningo-encéphalite primitive. Ce fait pourra à l'avenir orienter les recherches étiologiques dans les méningo-encéphalopathies d'allure primitive, subaiguës ou chroniques. Jusqu'à présent, en effet, la maladie de Waldenström n'a jamais été évoquée dans l'étiologie des méningo-encéphalites primitives.

III) - CONSIDERATIONS PATHOGENIQUES :

Une assez grande incertitude règne encore quant à la pathogénie des manifestations neurologiques des macroglobulinémies. En effet, dans nombre de cas, la survenue d'accidents vasculaires cérébro-méningés chez des sujets âgés ou à passé vasculaire notable laisse un doute important quant au rôle prédominant de la dysprotéinémie dans la complication. On ne peut néanmoins méconnaître le rôle probable de la " dysglobulinémie maligne hémorragipare " (J. Bernard) dans certains cas. La cryoglobulinémie est susceptible, essentiellement par le mécanisme de l'auto-agglutination des hématies, d'entraîner des accidents, mais ceci est surtout en cause pour les manifestations périphériques. L'encéphalose toxique n'est, en l'état actuel des connaissances sur le rôle physiologique des macromolécules, qu'une explication verbale. Et le substrat actuellement le plus solide des manifestations nerveuses centrales de la maladie de Waldenström est la constatation, à l'autopsie, dans certains cas ayant donné lieu à des troubles neurologiques, d'une infiltration lympho-plasmocytaire en foyers périvasculaire, évoquant celle trouvée dans certains cas de plasmocytome (KAPPELER 1957, ZOLLINGER EN 1958). Zollinger insiste sur l'exsudation à partir des vaisseaux dans les tissus environnants d'une substance " Periodic Acid Schiff " positive qui pourrait constituer l'élément le plus caractéristique de ces atteintes, avec l'infiltration cellulaire.

Nous ne pouvons pour l'instant apporter d'élément anatomo-pathologi-

que dans notre observation. Il nous semble portant que rien dans l'évolution clinique et biologique de notre cas n'oriente vers une pathogénie hémorragique, tandis que la présence de macroglobulines dans le liquide céphalo-rachidien, l'absence de lésions viscérales notables (exception faite pour une discrète infiltration médulaire), plaident en faveur de l'existence, chez notre malade, d'une localisation névraxique primitive des lésions.

IV. ETUDE BIOCHIMIQUE

1. Rappel du syndrome biochimique de la Maladie de Waldenström.

Le sang : On note une anémie variable. En général, le chiffre des globules rouges est aux environs de 3 millions; mais Boivin et Bousser ont observé une anémie de 680 000 globules rouges. Cette anémie est le plus fréquemment normochrome, mais certains auteurs ont observé une anémie hyperchrome (Boivin et Bousser), une anémie hypochrome avec diminution du fer sérique (Mathieu et ses collaborateurs, Kappeler - Fière).

Le chiffre des globules blancs est le plus souvent normal. Les globules blancs sont peu ou pas modifiés (Kappeler). Une leucocytose a été observée par Wanner et Siebenmann. Pour Michon et Streiff, le chiffre des globules blancs est inférieur à 10 000 ou 12 000. Un cas de leucopénie a été observé par Streiff et par Bothier.

La formule leucocytaire est peu modifiée, mais on peut noter une lymphocytose: dans 35 % des cas selon Imhoff, dans 44 % pour Wassermann et Gelin. Les lymphocytes sont normaux. Kappeler, Kroebs et Bothier signalent une granulopénie discrète. Les plaquettes sont normales.

La moelle : Le myélogramme montre un polymorphisme cytologique. Deux aspects peuvent se voir :

a) - aspect lympho-réticulaire : classique (Waldenström)
moelle envahie par un tissu réticulaire lymphoïde (Di Guglielmo) dont la cellule de base lymphoréticulaire est appelée " lymphocyte-like ".

b) - aspect lympho-plasmocytaire : avec cellules lymphoréticulaires 20 % et plasmocytes 5 à 10 %.

Dans une observation de Bothier, la moelle est normale; on peut voir quelques cas particuliers : prolifération de mastocytes (Undritz) ou éosinophilie : une observation de Fière dans sa thèse en 1957.

Bilan de la coagulation : variable
Temps de coagulation allongé ou normal
temps de Quick fréquemment abaissé à moins de 80 %
fibrinogène abaissé ou normal
thrombélastogramme normal en général
test de tolérance à l'héparine anormal selon Michon et Streiff.

La Protéine anormale dans le sang :

Nature chimique :

La macroglobulinémie de Waldenström est caractérisée par une macroglobuline dont le taux est anormalement élevé dans sérum.

La macroglobuline est une macromolécule de poids moléculaire très élevé, de l'ordre de 1 million, de constante de sédimentation S20 = 16 à 17 Svedberg, alors que les globulines courantes ont un poids moléculaire de 150 000 environ et une constante de sédimentation S20 = 6 à 7

C'est une macromolécule voisine des gamma-globulines, s'en rapproche par son origine métabolique réticulo-lymphoïde. Kunker et les auteurs américains rangent cette macroglobuline dans le cadre des gamma-globulines et la désignent sous le nom de gamma 1 macroglobuline. En 1953, Halich et Hâs-

sig étudièrent la structure antigénique des macroglobulines, puis l'Ecole Française, elle aussi, apporte une contribution importante à la connaissance des aspects immunochimiques des macroglobulines, grâce aux travaux de Grabar et la macroglobuline est désignée sous le terme de Béta 2 macroglobuline pour préciser son individualité antigénique vis-à-vis des gamma-globulines.

La composition chimique de la macroglobuline est variable (analyse chromatographique).

La macroglobuline peut être associée à la cryoglobuline et réaliser une cryomacroglobulinémie.

Mise en évidence :

1°) Vitesse de sédimentation : très élevée, entre 60 et 70 % (Michon et Streiff).

2°) Electrophorèse : différents procédés sont employés actuellement :
- électrophorèse de zone, sur papier
- électrophorèse libre, gel d'amidon, en gélose.
- immuno-électrophorèse (Grabar en 1953)

L'électrophorèse montre une augmentation des protéines totales; en général : 130 g/litre (Tischendorff et Hartmann). Quelquefois le taux des protéines est normal.

Electrophorétiquement, " la macroglobulinémie essentielle est une maladie à bande protéique étroite " (Waldenström), ce qui l'oppose aux maladies à bande étendue, telles que les cirrhoses et les collagénoses. En outre, il y a une grande homogénéité du constituant anormal, notion très importante selon Creyssel et Fine.

La macroglobuline se situe dans la zone de migration des gamma-globulines ou dans la zone intermédiaire entre les Béta et Gamma (Waldenström, Kanzow), plus rarement hyperbétaglobulinémie (Pedersen - Habich - Hild et Hitzenberger).

L'albumine du sérum est fréquemment diminuée; mais modérément (Michon et Streiff).

L'électrophorèse sur gel d'amidon montre un signe négatif de valeur : l'onde anormale, constatée sur l'électrophorèse sur papier, se trouve comme effacée du tracé, qui, par cette technique, apparaît paradoxalement normal. Les grosses molécules de la macroglobuline ne peuvent pas passer à travers les mailles du gel.

L'immuno-électrophorèse est un examen dont les données sont fondamentales dans le diagnostic des macroglobulinémies. Elle montre un trait de précipitation inhabituel dans la zone électrophorétique B, dense, étendu, surtout à double courbure. Quelquefois, on ne voit qu'une seule courbure, la 2e, et une portion rectiligne plus rapide, trait de précipitation correspondant à la macroglobuline.

C'est donc une Béta 2 macroglobuline, mais en ce qui annonce sa nature deux théories s'affrontent :

- la théorie allemande (spécifique) - Habich et Hassig - soutenue par les Italiens (Di Guglielmo).
- la théorie française (non spécifique) - Grabar, Burtin, Hartmann et Boivin.

3°) Ultracentrifugation : met en évidence des globulines dont la constante de sédimentation S20 = 15 (Waldenström).

4°) Réaction de Sia : méthode qui repose sur la précipitation des globulines dans l'eau distillée - positive dans la macroglobulinémie.

5°) La fiche réticulo-endothéliale (Sandor) précise les modifications du taux des englobulines et de la composition des euglobulines. Dans la macroglobulinémie de Waldenström, la précipitation commence avant pH 7, vers 7,5 ou 7,6 un deuxième clocher existe souvent vers le pH 5.

6°) La viscosité du sérum est augmentée : 0,100 à 0,150 (Jahnke et ses collaborateurs).

La protéine anormale dans le liquide des séreuses:

Plèvre - péricarde - péritoine. Au cours de la maladie de Waldenström à manifestations pleuro-pulmonaires, des auteurs ont constaté une identité des anomalies protéiques du sérum et du liquide pleural.

Kappeler a trouvé une quantité importante dans le liquide pleural, 90 % de protides, en même temps qu'il trouvait une hyperprotidémie à 120 g °/°°. Mallarmé et ses collaborateurs dans un cas d'épanchement pleural lié à une macroglobulinémie à 36 % de protides.

Mademoiselle Giroguy a étudié les caractères des épanchements séreux au cours des hémopathies malignes, en particulier dans la maladie de Waldenström. Elle rapporte l'observation d'une malade de 76 ans, présentant des signes d'insuffisance cardiaque et d'épanchement pleural. Deux ponctions exploratrices (pleural et péricardiaque) précisent la nature d'un double épanchement. Le diagnostic de macroglobulinémie est porté:

1°) à cause du contexte clinique : discrète splénomégalie - adénopathie axillaire bilatérale.

2°) à cause de l'examen hématologique qui montre une anémie microcytaire et hypochrome et au myélogramme une prolifération lymphocytaire (15 %) et plasmocytaire (5 %) - Vitesse de sédimentation :

143 m/m à la 1° heure
152 m/m " 2° "

3°) après une étude biochimique du sang qui révèle une macroglobuline (Béta 2)

Par ailleurs, des vérifications nécropsiques ont montré au niveau de la rate, du foie, des plèvres, du péricarde, une infiltration lympho-réticulaire, associée à des processus thrombotiques et hémorragiques. La cytologie du liquide pleural met en évidence une lymphocytose à 98 %.

Aux examens comparatifs faits sur le sang et sur le liquide pleural, on observe des anomalies protéiques rigoureusement superposables dans les deux milieux.

- une grande quantité de protides dans le liquide pleural (59,8 °/°°) Protidémie à 110 °/°°.
- un taux élevé de Béta 2 Macroglobuline aussi bien dans le sang que dans le liquide pleural.

De cette observation, on conclut donc que la protéine anormale de la maladie de Waldenström passe dans le liquide pleural.

D'autres auteurs ont signalé le passage de la macroglobuline dans le liquide pleural : Mallarmé - Hartmann - Boivin - Orcel et Fauvert rapportent le cas d'un épanchement pleural droit. La ponction ramène un liquide opalescent renfermant 30 % de protéines et l'électrophorèse décèle une protéine de même mobilité que la macroglobuline.

Les modifications du liquide céphalo-rachidien dans la maladie de Waldenström - Le problème du passage de la macroglobuline dans le liquide céphalo-rachidien :

A) Modifications cytologiques et chimiques : Kanzow, Layani ont étudié les modifications du liquide céphalo-rachidien dans la maladie de Waldenström.

Kanzow a noté une pléiocytose et une augmentation de l'albumine. Layani a constaté une augmentation du taux de l'albuminorachie chez un malade qui présente un tassement vertébral.

En 1950, Bichel, Bing et Harboe rapportent le cas d'un homme de 62 ans présentant une hémiparésie spasmodique avec signe de Babinski, une hyperprotidémie entre 75 et 110 g °/°° et à l'ultracentrifugation un composant de constante 20 S; dans le liquide céphalo-rachidien sont enregistrées une lymphocytose et la présence de globulines.

Kappeler, dans un cas, a noté la présence de globulines, mais pas de globuline.

WUHRMANN, individualisant le coma " paraprotéinémique " survenant à la phase terminale des dysglobulinémies, attire l'attention sur les perturbations protéiques du liquide céphalo-rachidien. Selon Wuhrmann et Wunderly, le coma " paraprotéinémique " est en liaison étroite avec les troubles graves de l'assimilation de l'albumine, au cours des macroglobulinémies et des myélomes, caractérisés par l'apparition de " paraprotéine " dans le sang, le liquide céphalo-rachidien et les autres liquides du corps humain. Les perturbations de l'assimilation de l'albumine conduit à une encéphalose endogène, cause des troubles psychiques observés et du coma.

GARCIN, dans un cas de multinévrite des membres (observation que nous rapportons plus haut) a observé des modifications du Benjoin colloïdal, au cours de l'étude du liquide céphalo-rachidien : 222 00 22220 00000 0.

Des observations de macroglobulinémie publiées dans la littérature, comportant des manifestations neurologiques et chez lesquelles le liquide céphalo-rachidien a été étudié (observations de Bichel, Bing et Harboe, Garcin, Streiff, Mackay) nous retenons les perturbations suivantes :

= perturbations cytologiques : augmentation modérée du nombre des éléments, mais lymphocytose presque pure (98 à 100 %).

= modification chimique : une augmentation du taux de l'albumine variable suivant les cas. Dans notre observation, le liquide a toujours eu un caractère inflammatoire évoquant bien une méningo-encéphalite : albumine à 11 g / litre, élévation modérée du taux du sucre (1 g °/°°), le taux des chlorures est peu modifié.

B) Le problème du passage de la macroglobuline dans le liquide céphalo-rachidien : Ce passage a été très discuté. Divers auteurs (Kanzow, Layani, Kappeler, Streiff) ont recherché, au cours de macroglobulinémies à symptomatologie nerveuse l'existence possible de macroglobuline dans le L.C.R. Mais, seul MACKAY a pu mettre en évidence la présence de ces macroglobulines et cryoglobulines dans le liquide céphalo-rachidien de son malade, qui présentait à l'autopsie une hémorragie intra-cérébrale. BURTIN signale avoir trouvé, dans un cas, des traces de Béta 2 M globuline par immuno-électrophorèse, mais l'ultracentrifugation ne semble pas avoir été

pratiquée.

Du point de vue biochimique et physiopathologique, notre observation semble exceptionnelle. La présence de macroglobulines dans le liquide céphalo-rachidien est ici prouvée de façon indiscutable. Le liquide céphalo-rachidien, comme les autres liquides intersticiels et l'urine, est qualitativement appauvri en constituants protéiques par rapport au plasma. Pour ne parler que des macromolécules et, bien que FRANTZEN ait pu , par ultra-centrifugation, mettre en évidence dans le L.C.R. un constituant lourd, il semble bien qu'elles ne puissent traverser la barrière capillaire. La béta 2 macroglobuline, l'alpha 2 macroglobuline, la lipoprotéine lente manquent dans ce liquide.

Cette notion, valable pour le liquide céphalo-rachidien normal, le reste pour les liquides pathologiques que l'on voit cependant s'enrichir en protéines diverses, qualitativement et quantitativement.

Dans notre cas, il semble que l'on puisse éliminer l'idée d'une extravasation sanguine, puisqu'à aucun moment ne fut notée d'hémorragie méningée. L'aspect électrophorétique du L.C.R., compte non tenu de la macroglobuline est celui d'un liquide normal. L'absence de séromucoïde alpha 2 lourd, montrée par l'électrophorèse en gel d'amidon et l'immuno-électrophorèse, ne plaide pas en faveur d'un passage de la béta 2 macroglobuline lié à un trouble généralisé de la perméabilité capillaire. Il est donc logique de penser que les conditions anatomiques sont en cause, la topographie des lésions permettant la sécrétion de la macroglobuline dans les espaces sous-arachnoïdiens.

V) - C O N C L U S I O N S -

C'est une contribution à l'étude des manifestations neurologiques de la maldie de Waldenström. Il faut souligner le double intérêt que présente notre observation:

a) - sur le plan clinique, car la maladie se présentait comme une méningo-encéphalite primitive, sans aucun autre symptome clinique qui puisse évoquer une hémopathie ou une dysglobulinémie.

b) - sur le plan biochimique, car la macroglobuline a été découverte non seulement dans le sang, mais aussi dans le liquide céphalo-rachidien.

En passant en revue tous les cas de macroglobulinémie essentielle publiés dans la littérature, nous constatons, bien que la fréquence soit difficile à apprécier, que les manifestations neurologiques de l'affection, hormis les accidents hémorragiques qui peuvent survenir au niveau du système nerveux central, sont assez rares; nous admettons que les manifestations méningo-encéphalitiques isolées de la macroglobulinémie sont exceptionnelles. Il faudra donc à l'avenir, que le clinicien envisage la maladie de Waldenström dans l'étiologie des méningo-encéphalites subaiguës ou chroniques d'allure primitive qui revêtent un caractère cryptogénétique, dans l'étiologie de certains processus d'atrophie cérébrale progressive. Nous voudrions souligner la nécessité de penser aux états dysprotéinémiques devant certains tableaux neurologiques bâtards, ainsi que celle d'une étude biochimique du liquide céphalo-rachidien plus poussée qu'un simple dosage approximatif du taux protéique qui reste encore la règle habituelle. Enfin, notre cas apporte un exemple de plus de la très haute valeur séméiologique de la vitesse de sédimentation. Toute vitesse de sédimentation très élevée, lorsqu'elle ne s'explique pas par un état inflammatoire aigu, doit faire évoquer la présence de protéines anormales dans le sang.

Sur le plan biochimique, le problème qui se posait est celui du passage de la macroglobuline dans le liquide céphalo-rachidien. Notre cas lève le doute et affirme le passage. Les possibilités offertes aujourd'hui par les investigations biochimiques doivent permettre de reconsidérer la situation nosologique de nombreux cas classés autrefois dans des cadres d'attente. On admet en général aujourd'hui que les atteintes névraxiques avec hyperglobulinémie que l'on désigne sous le nom de syndrome de BING-NEEL (1937) doivent être rattachées à des formes neurologiques de la macroglobulinémie. Mais il serait certainement fructueux de pousser les investigations biochimiques dans tous les cas d'atteintes neurologiques où existent des modifications protéiques du liquide céphalo-rachidien, ce qui, peut-être étendrait le cadre des maladies dysprotéinémiques.

o O o

VU :

Le Doyen :

H. HERMANN

VU :

Le Président de la Thèse:
Professeur DECHAUME

VU et permis d'imprimer,

Lyon le 9 Juin 1961

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université:

P.LOUIS

- B I B L I O G R A P H I E -

----- xxxxxxxxx -----

ARON (E) & VARGUES (R) : Etude clinique et biologique d'un cas de macroglobulinémie de Waldenström. Considérations sur gamma, euglobuline et leur nature - Presse médicale 67 - 1775-1776 - 17 Octobre 1959.

ASCENZI (A) - FABIANI (F) - LUCENTINI (L) : Studio anatomopatologique di un caso di macroglobulinemia di Waldenström - Estratto - Fasc. II vol. XLII 1957.

BENHAMOU (E) - PUGLIESE (J) : L'électrophorèse dans les maladies du sang et des organes hématopoétiques - Paris médical 39 - 237, 1949

BERNARD (J) - INCEMAN (S) - ZARA (M) - CHRISTOL (D) : La dysglobulinémie maligne hémorragique - Revue hématologique : 7 - 264-295, 1952

BERNDT (H) : Macroglobulinamie Waldenström discase or syndrom ? Folia Hoematol. 76 - 17-38, 1959

BERNEAUD - KOTZ & KANZOW (U) : Hugenhintergrundverändezumger bei Makroglobulinämie,6° Congrès européen d'Hématologie - Copenhague , 1957

BERTHOUD (P) - FALLET (G) & SCHEIDEGGER (J.J) : Le purpura hyperglobulinémique de Waldenström - Sem. Hôp. Paris 32 - 2135-2141 , 1956

BIARD (L) : Les manifestations ophtalmologiques des dysglobulinémies - Thèse de Lyon 1959

BICHEL (J) - BING (J) - HARBOE (N) : A nother case of hyperglobulinemia and affection of central nervoses systems - Acta med. Scand. 138 - 1-14 , 1950

BISERTE (G) : A propos des dysglobulinémies - Cancérologie 2 - 153-162 , 1955

BISERTE (G) - BURTIN (P) - MONTREUIL (J) - HOLLEMAN (J) - DANTREVAUX (M) : Etude biologique d'un cas de macroglobulinémie au cours d'un syndrome de Waldenström. Lille médical 3 - 37-44, 1958

BOEMA (F) - MANDEMA (E) : A serologic investigation of Waldenström macroglobulinemia by means of the Agar diffusion method. J. Lab. Clin. Med. 49 - 358, 1957

BOTHIER (F) : La macroglobulinémie essentielle : à propos de 21 observations - Thèse de Lyon 1961.

BOTTLAEND (G.M.) : Les dysglobulinémies hémorragipares - A propos d'un cas de macroglobulinémie de Waldenström - Thèse Strasbourg 1955

BOUSSER (J) & BOIVIN (P) : Macroglobulinémie de Waldenström - A propos de 2 nouvelles observations - Revue Hématol. 12 - 100-115, 1957

BRAUNSTEINER (H) - OSWALD (E) - PAKESCH (F) - REIMER (E) : Lymphoreticulosen Makroglobulinämie - Wien. Z. Inn. Med. 37 - 349 et 358, 1956

BUHLMANN (A) - und SIEBENMANN (R): Zum Krankheitsbild und differential diagnose der Makroglobulinämie der Waldenström - Schwei. Med. Wschr. 82 - 1107-1108, 1952

BURNSTEIN (M) & FINE (J.M.) : Sur le taux des Béta lipoprotéines dans les myélomes et la macroglobulinémie de Waldenström. Revue hématol. 14 - 380-382, oct. - nov. 1959

BURTIN (J) : Les macroglobulinémies, à propos d'un cas de maladie de Waldenström - Revue méd. chirurgicale - mal. foie 32 - 11-18, 1957

CAGIANUT (B) : Syndrome oculaire de la macroglobuline (syndrome de Waldenström) Ann. ocul. Paris - 191 - 579-591, 1958
CATTAN (R) - VESIN (P) (J.L.) & HIVET (M) : Macroglobulinémie de Waldenström et Ulcère gastrique - Presse méd. 67 - 1068-1071, 1959
CHARMOT (G) & REYNAUD (R) : Splénomégalie et Macroglobulinémie - Revue Méd. Tours 8 - 607-616, 1960
CHARMOT (G) : Les macroglobulinémies - Marseille Méd. 96 - 125-142,1959
CREYSSEL (R) - FINE (J.M.) & MOREL (P) : Etude biochimique de quelques formes atypiques des dysprotéinémies. - Revue Hématol. 14 - 233-244, 1959
CREYSSEL (R) - MOREL (P) - CROIZAT (P) : Une hémopathie maligne avec dysprotéinémie sang 26 - 392-400, 1955
CREYSSEL (R) - MOREL (P) - CROIZAT (P) : Electrophorèse du sérum des Hémopathies malignes - Revue Lyon Méd. 5 - 99, 1956
CREYSSEL (R) - CHARVILLAT (L) - MOREL (P) - MATRAY (F) - DEMENDES-CROIZAT (P) : Contribution à l'étude biochimique du myélome multiple et dysprotéinémie maligne - Revue Lyon Méd. 5 - 129-171, 1956
CREYSSEL (R) - MOREL (P) - FAYOL - CARRAZ (M) & COULON (P) : Contribution à l'étude de la macroglobulinémie de Wadenström. - Path. et Biol. 5 - 2060-2075, 1957 - Arch. Biol. Méd. Novembre 1957
CREYSSEL (R) - FINE (J.M.) : Application de l'Electrophorèse en gel d'amidon à l'étude des anomalies sérigues du myélome multiple et macroglobulinémie. - Revue Franç. Et. Clin. et Biol. 39 - 984-996, Nov.1950
CREYSSEL (R) - FINE (J.M.) - MOREL (P) : Dysprotéinémie à caractères biochimiques atypiques - Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris 74 - 895-901, 1958
DALGAARD (E.B.) : A case of hyper and macroglobulinemia accompained by atypical lymphatic hyperlasie - Acta Path. Microbiol. Scand 27 - 506-518, 1950
DANIS (P) - BRAUMAN (J) & COPPEZ (J) : Les lésions du fond d'oeil au cours de certaines hyperprotéinémies (myélomes à cryoglobuline ou acryoglobulinémie) - Acta Ophtal. 33 - 33-52, 1955
DENIZET (D) : Contribution à l'étude du myélome multiple et de la maladie de Waldenström - Thèse méd. Marseille 1960
DI GUGLIELMO (R) & ANTONINI (F.M.) : Contribution à la connaissance de la macroglobulinémie de Waldenström. - Sang 26 - 249-265, 1955
DI GUGLIELMO (R) & RUGGIERI (P) : Malattia di Waldenström (Reticulosis limfoïde dysprotidemica) - 14° Congrès Nat. Soc. Ital. Emato - Roma 22 et 23 Oct. 1956
DI GUGLIELMO (R) & RUGGIERI (P) : Aspect hématologique de la maladie de Waldenström - 6° Congrès Européen - Hémat. Copenhague 1957
DI GUGLIELMO (R) - RUGGIERI (P) & MARCIES (M) : La technica della diffusione in agar applicata alla studio immunologico della macro di Waldenström - 13° Congrèsso Nazionzle della Societa italiana di Ematologica 1955
DREYFUS (B) - LAROCHE (C) - FRITEL (D) - NIENNA (A) & SCHNEIDER (J): Trypanosome responsable d'une maladie de Waldenström - Presse méd. 68-590-592, 1960
DURET (R.L.) : La macroglobulinémie - Ses rapports avec la myélomatose Acta clinica Begica - 11 - 540-554, 1956
FABIANI (F) - LUCENTINI (L) - MARINONI (G.F.) : Su un caso di macroglobulinemia di Waldenström a sintomatologica emorragica exclusivamente purpurica - Policlino 62 - 1257-1268, 1955

FRANKHANSER (S) - ARNOLD (E) - SCHAUB (F) - LAPP (R) : Hänolytisches syndrom und Makroglobulinämie Waldenström. - Helv. Méd. acta 23-645-648, 1956
FERRIMAND (D.G.) - ANDERSON (A.B.) : Macroglobulinemia of Waldenström - Brit. Méd. J 2 - 402-403, 1957
FIERE (H) : Contribution à l'étude de la macroglobulinémie de Waldenström à propos de 8 observations - Thèse de Lyon, 1957
FRANCKE (C) & ROBERT (W.N.) : symptomes forms of primary macroglobulinemia (Waldenström) Ned. Geneesk - 104- 12-16, 1960
GAMBLE & DRISCOLL : Oral manifestations of macroglobulinemia of Waldenström- Oral Surg. 13 - 104-110, 1960
GARCIN (R) - MALLARME (J) - RONDOT (P) : Forme névritique de la macroglobulinémie - Bull. Soc. Hôp. Paris - 74 - 562-573, 1957
GARCIN (R) - MALLARME (J) - HARTMANN (L) - RONDOT (P) : Cryoglob. et névrite multiple des membres inférieurs - Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris 73 - 835-843, 1945
GUIGLIOTTI (G) - ASTENGO (F) - AZZENA (D) & COSTA (V) : Studies on Waldenström's macroglobulinemia. - Arch. Maragliano Pot. Clin. 15 - 611-627, 1959
GILASAC (Von) & LOONSTRA (T) : A case of macroglobulinemia of Waldenström with symptomatic hemolytic anemia - Med. T. Geneesk 103 - 2051-2053, 1959
GIROGUY (M) : A propos d'un cas de macroglobulinémie de Waldenström; Contribution à l'étude des épanchements séreux des hémopathies - Thèse Paris 1958
HABICH (H) & HASSIG (A) : Essai d'analyse antigénique des paraprotéines dans la macroglobulinémie de Waldenström - Vox Sanguinis 3 - 88-101, 1953
HARDERS (H) : La macroglobulinémie de Waldenström - Dts. ch. méd. Wschr 82 - 71-73, 1957
HARTMANN (L) - BOIVIN (P) - FAUVERT (R) : Macroglobulinémie et macroglobuline - Exp. Ann. de Biochimie méd. 11 - 13-43, 1957
HEREMANS (J) : Méthodes immuno-électrophorétiques pour le diagnostic des myélomes et des macroglobulinémies - Ann. Path. Biol. 7 - 467- , 1959
HORNER (H) : Makroglobulinämie Waldenström mit osteolyschenherden - Klin. Wichr. 33 - 1110, 1955
HULE (V) - WIEDERMANN (D) : Ueber einen Fall von makroglobulinämie Waldenström - Folia haematologica 72 - 374-382, 1954
IMHOFF (J) - VERLOOP (M.L.) - BAARS (H.S.) : clinical and hematological investigation and 4 cases of Waldenström's macroglobulinemia - 6° Congrès Europ. hématol. - Copenhague 1957
IMHOF (J.W.) : La macroglobulinémie de Waldenström - Schotam et Jen. éd. Utrecht 1958
ISLIKER (H) : Zur chemie der Makroglobulinämie - Helv. Med. - Acta 25 - 41-53, 1958
ISRAEL - ASSELAIN (R) - BURTIN (P) - CHEVAT (J) : Un trouble biologique nouveau : l'agammaglobulinémie avec bêta 2 macroglobulinémie. Bull. Méd. et Mém. S. Méd. Hôp. - Paris 76 - 519-524, 1960
IZARN (M.D.) - ROBINET (M) - EMBERGER (J.M.) : Analyse immuno-électrophorétique des macroglobulinémies - Soc. Méd. Montpellier, 26 Juin 1959
JANHKE (K) - SCHOLTAN (W) & HEINZLER (F) : Die viscosität von seren und isolierten serumproteinen bei Makroglobulinämie und ander dys und

paraproteinämien - Helv. Med. - Acta 25 - 2-24, 1958
JANHKE (K) - KANZOW (V) & SCHOLTAN (W) : Zur diagnose und differential diagnose der makroglobulinämie Waldenström; Arztl. Wschr. 11 - 25, 1956
JUSTIN BESANCON (L) - PLQUINOT (H) - GIROGUY (M) - BARILLON (A) - LOCKART (A) : La macroglobulinémie primitive et les épanchements séreux des hémopathies - Sem. Hôp. Paris 35 - 159-177, 1959
KANZOW (V) : Die Makroglobulinämie Waldenström - Kli. Wschr 32 - 159, 1954
KANZOW (V) : Plasmocytoma and macroglobulinemia - Medizinische 29 - 1352-1360, 1959
KANZOW (V) - SCHOLTAN (W) - MUTING (A) : Serologie differenzierung von makroglobulinämien - Klin. Wschr 33 - 1043-1046, 1956
KANZOW (V) & OETTGEN (H.F.) : Beitrag zur morphologie der makroglobulinämie Waldenström - Acta haematol. 15 - 323, 1956
KAPPELER (R) - KREBS (A) - RIVA (G) : Beobachtunger on 16 Fällen von makroglobulinämie Waldenström - Schweiz. Med. - Wschr 87 - 1296-, 1957
KAPPELER (R) - KREBS (A) & RIVA (G) : Klinik der makroglobulinämie Waldenström - Helv. Med. Acta 25 - 54-153, 1958
KLESPER (R) - ACHENBACH (W) - EICH (R) : On the behaviour of the coagulating factors in liver cirrhosis, plasmocytoma, macroglobulinemia of Waldenström, reticulosis endothelial sarcoma and purpura hyperglobulinemia - Deutch. Arch. Klin. Med. 206 - 59-76, 1959
LAURELL (B) - LAURELL (H) - WALDENSTROM (J) : Glycoproteins in serum from patients with multiple myelome macroglobulinemia and related conditions - Am. J. Med. 28 - 24-36, 1957
LARCAN (A) - RAUBER (G) - STREIFF (F) : Le rein dans la macroglobulinémie de Waldenström - J. Urol. 65 - 693-695, 1959
LAROCHE (C) - DREYFUS (B) - NERNA (A) & SAMARCQ (P) : Hyperthyroïdie révélatrice d'une macroglobulinémie de Waldenström - Ann. 20 - 499- , 1959
LAURIN (J.G.) - BEAUREGARD (J.M.) & PROVOT (G) : Purpura hyperglobulinémique de Waldenström comportant la présence de macroglobuline. Un. Méd. Canada 86 - 174-179, 1957
LAYANI (F) - ASCHENASY (A) - BENGUI (A) : Macroglobulinémie avec lésions du squelette. Presse Médicale 3 - 44-46, 1954
LENNERT (K) : Die Pathologie der makroglobulinämie der Waldenström - Frankfürt J. Path. 66 - 201-226, 1955
LEVRAT (M) - CREYSSEL (R) - MOREL (P) & OSTAZ : Un cas de macroglobulinémie de Waldenström - Lyon Méd. 89 - 3-8, 1957
LOGOTHETIS (J) - SILVERSTEIN (P) - COE (J) : Les manifestations neurologiques de la macroglobulinémie de Waldenström - Archives of Neurology 3 - 564-573, 1960 - Revue du Praticien 11 Mai 1961 - pages 1487-1488
MACKAY (I.R.) : Macroglobulins and Macroglobulinemia - Austral. Ann. of Med. 8 - 158-170, 1959
MACKAY (I.R.) - TAFT (L.I.) - WOODS (E.F.) : Clinical features and pathogenesis of Macroglobulinemia - Brit. Med. J. 1 - 561-563, 1957
MACKAY (I.R.) - ERIKSEN (N) - MOTULSKI (A.G.) & VOLWILER : Cryo and Macroglobulinemia electrophoretic ultracentrifugal and clinical studies - Am. J. Med. 20 - 564-587, 1956
Macroglobulinemia - Am. J. Med. 28 - 951-962, 1960

MALLARME (J) - HARTMANN (L) - BOIVIN (P) - ORCEL (L) - FAUVERT (R) La macroglobulinémie de Waldenström - Path. et Biol. 5 - 1519-1545, 1957

MALLARME (J) - FAUVERT (R) - HARTMANN (L) - ORCEL (L) - BOIVIN (P) Etude cytologique et anatomique de la macroglobulinémie de Waldenström Presse Méd. 65 - 839, 1957

MANDEMA (E) : Primaire macroglobulinémia Waldenström - Folio Méd. 13 , 19 Mars 1958

MARTIN (N.H.) & CLOSE (H) : La macroglobulinémie - Lancet 273 - 8-12, 1957

MARTIN (N.H.) : Contribution à l'étude de la Macroglobulinémie - Thèse Marseille 1955

MATHIEU (L) - PERNOT (C) - METZ (J) - STREIFF (F) - RACADOT (C): Macroglobulinémie de Waldenström - Bull. Soc. Hôp. Paris 73 - 538-548, 1957 - Presse Méd. 65 - 998, 1957

MAZARE - MARTIN NOEL & GILBERT : Un cas de Macroglobulinémie de Waldenström avec cryoglobulinémie - Lyon Méd. 91 - 169-176, 1959

MICHON (P) & STREIFF (F) : Macroglobulinémie de Waldenström - Masson & Cie éd. 1959

MICHON (P) - LARCAN (A) - STREIFF (F) : Les neuropathies dysglobulinémiques - Revue neurologique 100 - 27-40, 1959

MICHON (P) - RAUBER (G) - LARCAN (A) - & STREIFF (F) : Le rein dans la macroglobulinémie de Waldenström - Presse Méd. 1267-1270, 1959

MICHON (P) - LARCAN (A) - STREIFF (F) - REMIGY (E) : La diathèse hémorragipare dans la macroglobulinémie de Waldenström - Sang 30 - 486 -502, 1959

MILHAUD (G) & GOLDBERG (G) : La réaction à l'eau distillée dite réaction de Sia dans l'analyse des hyperglobulinémies - Helvet. Méd. Acta 17 - 437-443, 1950

MOREL (P) - CREYSSEL (R) & FINE (J.R.) : Contribution à l'étude cytologique de 11 cas de dysprotéinémies atypiques - Revue hématologique 1959

NORCH (A) : Pulmonary involvement in Waldenström's macroglobulinemia - Ned. Tijdch.Geneesk 10 - 3881, 1956

OEHME (J) : Symptomatische Makroglobulinämie bei lues connata - Kli. Wschr. 36 - 869-872, 1958

OLMER (J) - MONGIN (M) - MURATORE (R) : Le retentissement hépatique de la macroglobulinémie de Waldenström - Presse Méd. 23 - 524-526, 1957

PACHTER : Macroglobulinemia of Waldenström clinical, laboratory and anatomic features - Postgrad Med. 26 - 815-821, 1959

PAOLINO (W) - BUFFA (I) : Contributio casistico allo studio della malattia di Waldenström - Minerva Médica 3773-3778, 1958

PAUFIQUE (L) & ROYER (J) : Manifestations oculaires au cours des macroglobulinémies - J. de Méd. de Lyon 39 - 525-530, 1958

PEDRO PONS (A) - GRAS (J) - PUIGDOLLERS (J.M.) : Macroglobulinémie Sem. Hôp. - Paris 35 - 69, 1959

PELISSIER COMBESCURE (M.A.) : Contribution à l'étude de la macroglobulinémie de Waldenström - Thèse Montpellier 1959

RAYNAUD (R) - BROCHIER (M) - GRIGNER (P) - TADES (H) : Un cas de dysglobulinémie maligne hémorragique associée à une maladie de Kahler et une macroglobulinémie - Sang 30 - 822-828, 1959

REGNIERS (E) - WIEME (R.J.) - WUNDERLY (C) & BURTIN (P) : à propos d'un cas de macroglobulinémie (maladie de Waldenström) présentant quelques aspects biologiques et biochimiques particuliers - Schweiz Med. Wochr 86 - 1140-1144, 1956

REVOL (L) - CREYSSEL (R) - MOREL (P) & GAUTHIER : Deux cas de macroglobulinémie de type Waldenström - Lyon Méd. 196 - 533-552, 1956

SANDOR (G) - VARGUES (R) - COLAS BELCOUR (J) & SLIZEWICZ (P) : Deux formes de macroglobulinémie distinctes sur le plan humoral - Bull. Acad. Méd. 122 - 289-296, 1958

SCHLUTEN (H) - KANZOW (W) : Makroglobulinämie - Folia hoematol. 1 - 49, 1956

STREIFF (F) : Macroglobulinémie de Waldenström - Thèse Méd. Nancy 1959

TERBRUGGEN (A) : Makroglobulinämie Waldenström - Zbl. Path. 93 - 80, 1955

THOMAS (C) - CORDIER (J) - LARCAN (A) - STREIFF (F) : Manifestation ophtalmologique au cours de la macroglobulinémie de Waldenström. Le fond d'oeil dysprotéinémique - Arch. ophtalm. 19 - 609-619, 1959

TISCHENDORFF (W) & HARTMANN (F) : Makroglobulinämie mit gleichzeitiger hyperplasie der gervels - Mastzellen - Acta Hoematol. 4 - 374-383, 1950

UNDRITZ (E Von) : Der kno chenmarkbefund der makroglobulinämie Waldenström Schweiz. Méd. Wschr. 87 - 1431-1434, 1957

UNDRITZ (E Von) : Die bei makroglobulinämie Waldenström vorkmmenden Zeller 6° Congrès hématol. Copenhague, 1957

URIEL (J) - GRABAR (P) & WUNDERLY (C) : Etude d'un sérum de macroglobulinémie par l'électrophorèse en gelose et sur papier, et par l'ultracentrifugation clin. chim. - Acta 2 - 35, 1957

VARGUES (R) : Le problème étiologique posé par la macroglobulinémie de Waldenström - Path. et Biol. 8 - 547-551, 1960

VIGNALOU (J) - MALLARME (J) - BERTHAUX - COLAS BELCOUR (J) & LEMARCHAL: Formes nerveuses et hémorragiques des macroglobulinémies de Waldenström- Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris 74 - 498-502, 1958

WALDENSTROM (J) : Macroglobulinémie - 6° Congrès Europ. Hémat. - Copenhague 1957

WALDENSTROM (J) : Recherches chimiques et physicochimiques sur les hyperglobulinémies

WALDENSTROM (J) : Macroglobulinémie Triangle 3 - 264-273, 1959

WALDENSTROM (J) : Macroglobulinémie - Acta Hématol. 20 - 33-39, 1958

WASSERMANN (L) - GELIN (G) : Aspects cliniques et morphologiques de la macroglobulinémie de Waldenström - Sang 29 - 633-655, 1959

WUHRMANN : Uber das coma paraproteinenämicum bei myelom und Makroglobulinämien - Schweiz. med. Wschr. 86 - 623-624, 1956

ZLOTNICK (H) : Macroglobulinemia of Waldenström - AM. J. Med. 24 - 461-470, 1958

ZOLLINGER (H.U.) : Die pathologische anatomie der makroglobulinämie der Waldenström - Helv. Med. Acta 25 - 153-184, 1958

========== 0 ==========